

3 アカデミア主導の新薬開発（ウイルス療法）

とうどう とも き
藤堂 具紀

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター
先端がん治療分野 教授

ウイルス療法は、がん細胞のみで増えることができるウイルスを感染させ、ウイルスの直接的な殺細胞作用によりがん細胞を破壊してがんの治癒を図る。元来がん細胞はウイルス感染に対する防御機構に障害があるため、感染さえできれば、どのようなウイルスでもがん細胞でよく増殖する。しかし実用的ながん治療用ウイルスを得るためには、遺伝子工学技術を用いてウイルスゲノムを「設計」して、がん細胞ではよく増えても正常細胞では全く増えないウイルスを人工的に造ることが重要である。

我々は、単純ヘルペスウイルス I 型（HSV-1）を用い、がんの治療に安全に応用できる遺伝子組換えHSV-1の臨床開発を日本で進めている。特に、三重変異を有する第三世代のがん治療用HSV-1（G47Δ）は、がん細胞に限ってウイルスがよく増えるように改良され、抗腫瘍免疫をより強く惹起することから、既存のがん治療用HSV-1に比べて安全性と治療効果が格段に向上した。G47Δはまた、がん幹細胞を効率良く殺す。First-in-man臨床試験は、再発膠芽腫（悪性脳腫瘍）を対象とし、平成21年11月より5年間実施された。G47Δに起因する大きな有害事象は見られず、効果を示唆する所見が複数例で観察された。特に長期的効果は、ウイルス複製による直接的な腫瘍細胞破壊よりも特異的抗腫瘍免疫の寄与が大きいことが示唆された。この結果

を踏まえ、膠芽腫を対象に第 II 相試験が医師主導治験として現在進行中である。平成25年からはまた、ホルモン療法後に再燃した前立腺癌や、進行性の嗅神経芽細胞腫を対象とした臨床試験も行われている。我々はさらに、G47Δのゲノムの中に容易かつ的確に任意の遺伝子を組み込んで、特殊な抗がん機能を発揮するがん治療用HSV-1を短期間に効率よく作製できる画期的技術を開発した。ヒトインターロイキン12発現型がん治療用HSV-1を作製して臨床開発を進めており、悪性黒色腫を最初の対象に予定している。

昨年、欧米で開発されたGM-CSF発現型第二世代HSV-1が、悪性黒色腫を対象としたウイルス療法薬としてFDAに認可され、ウイルス療法が治療選択肢となる時代が到来した。日本でも平成28年2月に、G47Δが厚生労働省の先駆け審査指定制度の指定を受け、薬事承認に係る相談・審査における優先的な取扱いを受ける対象となった。ウイルス療法と組み合わせると、免疫チェックポイント阻害抗体薬の治療効果が格段に増強することも判っている。ウイルス療法の実用化は、がん医療に革命をもたらすのみならず、医療経済や社会経済上の波及効果も大きい。我が国の学官産が力を合わせることにより、ウイルス療法開発の更なる加速が期待される。